

症例報告

## 急速な転帰をたどった下部胆管原発の未分化癌の1例

秋田大学消化器外科, 同 病理\*

打波 宇 阿部 ゆき 工藤 和夫  
久米 真 南條 博\* 山本 雄造

症例は80歳の女性で、閉塞性黄疸にて発症し、下部胆管癌の診断で膵頭十二指腸切除を施行した。摘出標本では平坦浸潤型を呈する4×3.5×3cm大の充実性腫瘍で、膵実質に浸潤していた。組織学的には紡錘形および巨核の腫瘍細胞が増殖し、肉腫様の像を呈していた。免疫組織染色検査で腫瘍細胞に上皮系マーカーであるAE1/AE3とCK7、間葉系マーカーであるVimentinがともに陽性であり、下部胆管原発のspindle and giant cell typeの未分化癌と診断した。胆道癌取扱い規約ではpT4, pN2 (No.6+12), M0, fStageIVbであった。術後21日目に多発性肝転移とリンパ節再発、27日目には癌性胸腹水が出現し、39日目に癌死した。肝外胆管が原発の未分化癌はまれな疾患であるが、他臓器原発の未分化癌と同様、極めて予後不良な腫瘍であることが示唆された。

### はじめに

肝外胆管癌のほとんどは管状腺癌であり、他の組織型は比較的まれである。特に、未分化癌は少なく、その頻度は0.38%と報告されている<sup>1)</sup>。今回、我々は術後21日目に多発性肝転移が出現し、術後39日目で癌死の転帰をとった下部胆管原発のspindle and giant cell typeの未分化癌を経験したので報告する。

### 症 例

患者：80歳、女性

主訴：全身倦怠感

既往歴：左乳癌（78歳）。

現病歴：2006年2月ごろから出現した全身倦怠感と食欲不振を主訴に近医を受診、黄疸を指摘された。諸検査にて下部胆管癌が疑われ内視鏡的逆行性胆管ドレナージ（endoscopic retrograde biliary drainage；以下、ERBD）による減黄処置を受けた後、当科に紹介となった。

入院時現症：身長146cm、体重43.0kg、体温36.6℃、血圧128/66mmHg、眼球結膜に黄疸なく、

腹部は平坦軟であった。

入院時検査所見：肝機能は正常であり、総ビリルビンも0.6mg/dlと減黄されていた。血中アミラーゼ（479IU/L）とリパーゼ（543IU/L）、さらにCRP（5.9mg/dl）が上昇していた。腫瘍マーカーはCEA、CA19-9ともに基準値内であった。前医で行われた胆汁細胞診ではclass Iであった。

腹部CT所見：総胆管内にはERBDチューブが留置されていた。下部胆管を中心として3管合流部付近まで、low densityで内部が不均一な腫瘍を認めた（Fig. 1）。腫瘍の大きさは3×4cmで、上部胆管は左右分岐部まで壁肥厚を認めた。明らかな肝転移、肺転移は同定されなかった。

MRI所見：下部胆管に主座をおき中部胆管まで広がる、T2強調像でlow intensityに描出される腫瘍を認めた（Fig. 2）。Magnetic resonance cholangiopancreatography（MRCP）像では左右胆管分岐部付近の狭窄像と膵頭部での主膵管の途絶を認め、上部胆管および膵実質への癌進展が疑われた。

以上より、下部胆管癌と診断し、2006年6月に手術を施行した。

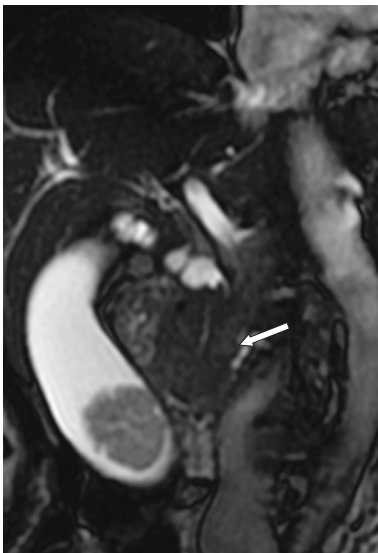
手術所見：肝転移、腹膜播種は認めなかった。

<2009年6月18日受理>別刷請求先：打波 宇  
〒010-8543 秋田市本道1-1-1 秋田大学消化器外科

**Fig. 1** Abdominal enhanced CT showed a low density tumor in the lower bile duct (black arrow). ERBD tube was inserted in the common bile duct (white arrow).

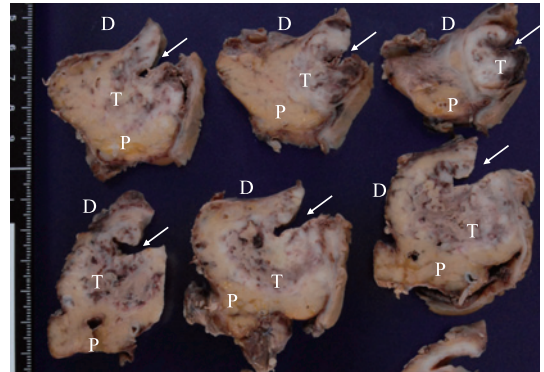


**Fig. 2** Abdominal MRI image revealed that low intensity mass was located at the lower bile duct (arrow). Dilatation of the cystic duct and debris in the gallbladder were also found.



肝十二指腸間膜の尾側に充実性の腫瘍が触知され、胆管周囲のリンパ節が腫大していた。主要な脈管への侵襲は認めなかった。胆管は壁肥厚のあった左右胆管分岐部よりさらに肝側で切断した。胆管内に胆汁の貯留を認めたが、術中迅速診断で切離断端は癌陰性であった。2群リンパ節郭

**Fig. 3** The cut surface of the specimen showed solid tumor, measuring 4.0×3.5×3.0cm in size, was invaded into pancreatic parenchyma and duodenum. Arrows indicate the internal lumen of the common bile duct. D : duodenum, P : pancreas, T : tumor



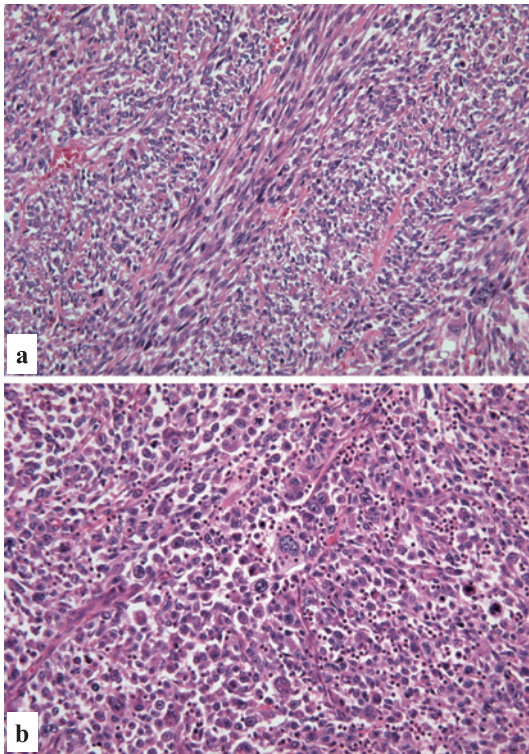
清を伴う膵頭十二指腸切除術を施行し、Child 変法で再建した。

切除標本：胆嚢管分岐部から乳頭部におよぶ平坦浸潤型の病変で、十二指腸および膵臓に浸潤する4×3.5×3cm大の充実性腫瘍であった (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：核形が不整で、核分裂の目立つ紡錘形腫瘍細胞が主体をなし、交錯しながら浸潤性に増殖していた (Fig. 4a)。また、巨核および多核細胞も認めた (Fig. 4b)。上部胆管壁の肥厚は炎症性変化のみであった。免疫組織化学染色検査で上皮系細胞のマーカーである AE1/AE3 と CK 7 が強陽性で、間葉系細胞のマーカーである Vimentin も強陽性を示したことから、胆管上皮由来の spindle and giant cell type 未分化癌と診断した (Fig. 5a, b)。MIB1 陽性率は 80% であった。他の上皮性マーカーは CK19 と EMA が陽性、CEA, CA19-9, CK20 は陰性であった。Vimentin 以外の間葉性マーカーは SMA, S-100, CD68, CD34 すべて陰性であった。取扱い規約では pBi + A, int, infy, ly3, v3, pn3, pGinf0, pPanc3, pDu3, pPV0, pA0, pDM0, pHM0, pEM0, pT4, pN2 (No.6+12), fStageIVb, fCurB と診断された。

術後経過：術後 7 日目の CT では胆管空腸吻合部の軽い縫合不全が原因と考えられる液体貯留以

**Fig. 4** Histopathological findings showed interlacing bundles of spindle-shaped, atypical cells (a). Giant cells were also recognized in some area with inflammatory cells (b). (H.E. stain  $\times 200$ )

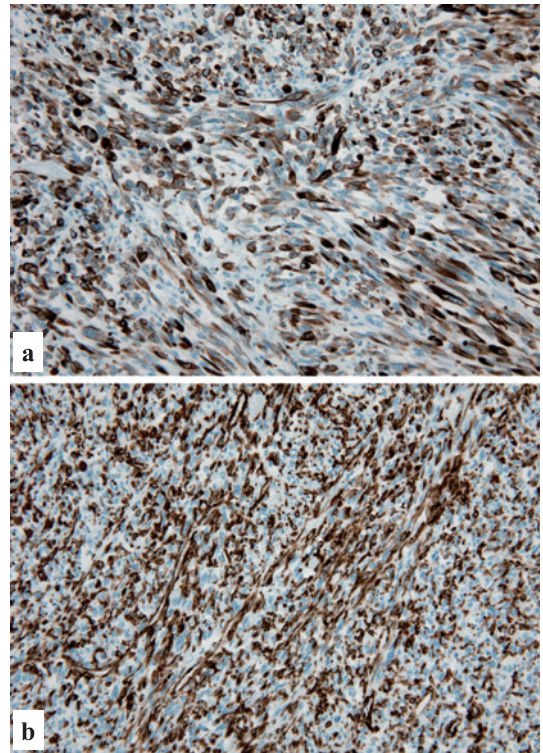


外に異常を認めなかった。ところが、術後 21 日目の CT で多発性肝転移巣が出現し、上腸間膜動脈周囲リンパ節の腫大も確認された (Fig. 6a, b)。その 1 週間後の術後 27 日目には肝転移巣が増大し、胸腹水の貯留も認めた。胸腹水の細胞診を行ったところ、双方に原発巣と同様の核異型を示す腫瘍細胞が確認された (Fig. 7)。その後、急速に全身状態が悪化し、術後 39 日目に癌死した。家人から剖検の同意は得られなかった。

### 考 察

上皮成分と間質成分が混在する悪性腫瘍は癌肉腫と定義されている。肉腫様組織が上皮性に分化している場合は「いわゆる癌肉腫」、明らかに特異的な間葉系腫瘍成分からなる場合は「真の癌肉腫」とよばれるが、これらの名称は、しばしば混同して使用されている。WHO の腫瘍分類では前者を undifferentiated carcinoma, spindle and giant cell

**Fig. 5** Immunohistochemical findings revealed that tumor cells were strongly positive for AE1/AE3 (a) and vimentin (b).

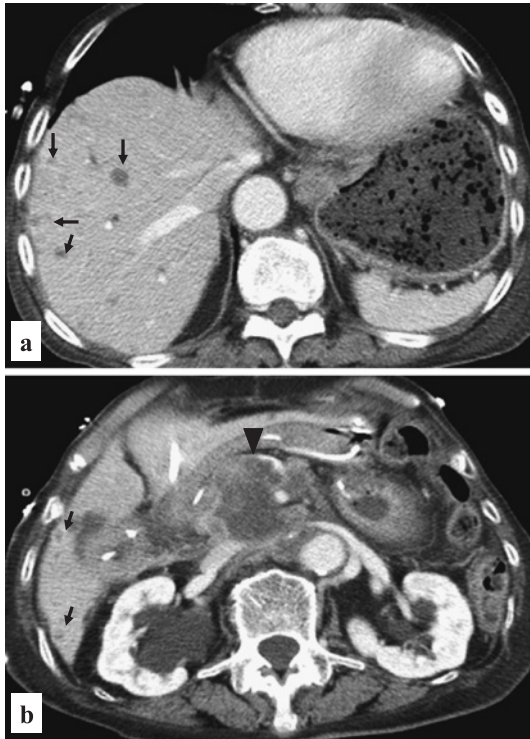


type と定義している<sup>2)</sup>。本症例では紡錘形の腫瘍細胞が束状に交錯する肉腫様の所見を呈していたが、明らかな骨、軟骨、筋などへの分化を認めなかった。一方、腫瘍の免疫組織化学的検査において、間葉系マーカーのみならず、上皮系マーカーも陽性であり、上皮性成分に分化していることが確認された。さらに、胆管上皮のマーカーである CK7 と CK19 が陽性であったことから、胆管由来の spindle and giant cell type の未分化癌と診断しえた。この腫瘍が胆道系に発生する場合、原発巣のほとんどは胆嚢である。肝外胆管が原発の報告例は、PubMed で「spindle」、「undifferentiated carcinoma」、「bile duct」を、また医中誌 Web (1983 年から 2008 年、会議録を除く) で「未分化癌 or 癌肉腫」、「胆管」をキーワードに検索するかぎり、11 例のみであった<sup>3)~13)</sup>。

肝外胆管が原発の未分化癌は術前診断が容易で

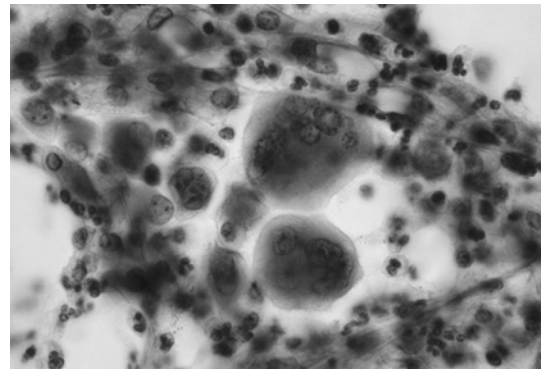


**Fig. 6** Abdominal enhanced CT on the 21st postoperative day showed multiple liver metastases (a : arrow) and lymph node swelling along with superior mesenteric artery (b : arrowhead). These findings were not found by CT on the 7th postoperative day.



なく、本症例のみならず、過去 11 例の報告でも術前に確定診断を得られていない。ほぼ全報告例で腫瘍による胆管狭窄は認められているが、腫瘍の肉眼形態が乳頭型<sup>7)(8)(13)</sup>、結節浸潤型<sup>3)~5)</sup>、平坦浸潤型<sup>9)</sup>と一定の傾向を示すものではなく、胆管造影像から通常の腺癌と鑑別するのは困難である。また、CT や MRI でも未分化癌と診断しうる特徴的な所見はない。画像からの鑑別診断が困難な場合に行われる胆汁細胞診は、単回検査では正診率が約 50% と低く、複数回の検査が必要とされている<sup>14)</sup>。本症例は経乳頭的に胆汁細胞診がなされた後、すぐに ERBD による減黄が行われてしまったため、その後の胆汁採取が困難であった。しかし、胸腹水の細胞診で未分化癌の診断が可能であったことを考慮すると、減黄処置として経皮経肝胆道ドレ

**Fig. 7** Cytology of the ascites showed atypical multinuclear cells which were compatible with giant cell of undifferentiated carcinoma.



ナージや内視鏡的経鼻的胆道ドレナージが選択され、胆汁細胞診を繰り返し行うことができていれば、術前に未分化癌の診断を得られたかもしれない。また、経口胆道鏡下生検を行ってれば、診断が下せた可能性もある。

一般に、未分化癌の予後は極めて不良である。胆嚢未分化癌の 1 年生存率は 18%<sup>15)</sup>、膵未分化癌の生存期間中央値は 4.4 か月<sup>16)</sup>と報告されている。本症例のような胆管原発の未分化癌については症例数が少ないためか、まとまった予後の解析はなされていない。予後記載のあった 10 症例の報告では、2 例が術死(術後肝不全<sup>4)</sup>と肺塞栓<sup>12)</sup>)、2 例が 10 か月<sup>6)</sup>と 2 年<sup>11)</sup>で癌死、6 例<sup>3)(5)(7)~9)(13)</sup>が無再発生存中であった(6 か月~5 年 10 か月: 観察期間中央値 15 か月)。無再発生存例の観察期間が短いものの、この成績は胆嚢や膵臓原発の未分化癌に比べると良好な印象である。癌進展を記載してある無再発報告例<sup>7)~9)(13)</sup>を検討してみると、いずれも脈管浸潤やリンパ節転移を認めていなかった。一方、術後 1 年未満の再発・癌死を来した Mokuno ら<sup>6)</sup>の報告例や術後に劇的な増悪を生じた自験例では、リンパ節転移と神経・静脈浸潤がともに陽性であった。以上から、リンパ節転移および浸潤因子の存在が強力な予後規定因子であるが、肝外胆管が原発の場合は、胆嚢や膵臓原発に比べて比較的早期に黄疸で発症するため、局所進行前に切除される例が多くなり、その結果、未分化癌でも比

較的良好な予後がえられていると考えられる。本例では発症から手術までに4か月を要した。その間、画像上は際立ったものではなかった癌の進行が、ミクロレベルでは進展し微小転移を来していた。そこに手術侵襲によりじゃっ起された一時的な免疫力の低下や炎症が、MIB-1陽性率80%と胆管癌の平均値(29.4%~39.5%)<sup>17)18)</sup>に比べ高値を示した増殖力の旺盛な未分化癌細胞を刺激し、急速増殖させた可能性がある。

以上を勘案すると、胆管原発の未分化癌はその進展が真に限局している場合には手術が有効であるが、リンパ節転移や脈管浸潤を来しているような進行例では外科的治療に限界があり、予後向上のためには化学療法や放射線療法といった集学的治療の併用を考慮する必要があるとそうである。本疾患の集積がなされ、高度進行症例に対する至適治療法の確立につながる事が望まれる。

#### 文 献

- Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS : Tumor of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. Atlas of tumor pathology. Third series. Fascicle 27. Armed Forces Institutes of Pathology, Washington DC, 2000, p191—215
- Hamilton SR, Aaltonen LA : World Health Organization classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. IARC Press, Lyon, 2000, p206—214
- Nonomura A, Mizukami Y, Matsubara F et al : A case of choledochal cyst associated with adenocarcinoma exhibiting sarcomatous feature. *J Gastroenterol* **29** : 669—675, 1994
- Yuan CY, Lo HW, Tseng CH et al : A case of spindle cell sarcomatous change of hepatic ducts manifesting as obstructive jaundice. *J Gastroenterol* **30** : 264—267, 1995
- 小林利彦, 木村泰三, 吉田雅行ほか : 下部胆管に発生したいわゆる癌肉腫の1例. *胆と膵* **18** : 95—99, 1997
- Mokuno Y, Katoh T, Yoshida K et al : Undifferentiated spindle cell carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Hepatogastroenterology* **47** : 1234—1237, 2000
- 飯田俊雄, 谷川健次, 中川俊一ほか : 中部胆管原発の癌肉腫の1例. *日臨外会誌* **62** : 781—785, 2001
- Nagai E, Shinohara M, Yonemasu H et al : Undifferentiated carcinoma of the common bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **9** : 627—631, 2002
- Dowaki S, Kijima H, Kashiwagi H et al : Undifferentiated spindle and giant cell carcinoma of the common bile duct. *Tokai J Exp Clin Med* **28** : 127—130, 2003
- Yoon GS, Choi DL : Sarcomatoid carcinoma of common bile duct. *Hepatogastroenterology* **51** : 106—109, 2004
- Kadono J, Hamada N, Higashi M et al : Carcinosarcoma of the extrahepatic bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **12** : 328—331, 2005
- Nakanishi Y, Ito T, Kubota K et al : Spindle cell-type undifferentiated carcinoma of the common bile duct of the hepatic hilus : report of a case. *Surg Today* **37** : 708—712, 2007
- Oikawa H, Oka K, Nagakura S et al : Spindle and giant cell type undifferentiated carcinoma arising in the common bile duct : a case report. *Pathol Res Pract* **203** : 179—184, 2007
- 川井俊郎, 藤井丈士, 櫻井信司ほか : 胆管病変に対するPTCD胆汁細胞診の陽性率に関与する因子について. *日臨細胞会誌* **37** : 156—161, 1998
- Guo K, Yamaguchi K, Enjoji M : Undifferentiated carcinoma of the gallbladder. A clinicopathologic, histochemical, and immunohistochemical study of 21 patients with a poor prognosis. *Cancer* **61** : 1872—1879, 1988
- 江川新一, 武田和憲, 福山尚治ほか : 全国膵癌登録から見た膵癌の臨床病理学的問題点. *病理と臨* **22** : 791—797, 2004
- Lee CS : Differences in cell proliferation and prognosis significance of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 antigen immunoreactivity in in situ and invasive carcinoma of the extrahepatic biliary tract. *Cancer* **78** : 1881—1887, 1995
- Suto T, Sugai T, Nakamura S et al : Assessment of the expression of p53, MIB-1 (Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organizer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer* **83** : 86—95, 1998

**Surgical Case of a Spindle and Giant Cell Type Undifferentiated Carcinoma arising from the Common Bile Duct with Poor Prognosis**

Hiroshi Uchinami, Yuki Abe, Kazuhiro Kudo,  
Makoto Kume, Hiroshi Nanjo\* and Yuzo Yamamoto  
Department of Gastroenterological Surgery and Department of Pathology\*,  
Akita University School of Medicine

An 80-year-old woman diagnosed with extrahepatic bile duct cancer was found in preoperative imaging to have the lower bile duct obstructed by a tumor and underwent pancreaticoduodenectomy. The tumor was  $4 \times 3.5 \times 3$  cm in size and showed a flat type with an infiltrating growth pattern macroscopically. Histopathologically, the tumor consisted mainly of spindle-shaped cells and giant neoplastic cells showed in immunohistochemical staining to be diffusely positive for AE1/AE3, CK7, and vimentin, yielding a diagnosis of undifferentiated spindle and giant cell carcinoma arising from the lower bile duct. Pathological diagnosis was pT4, pN2, M0, fStageIVb. The MIB-1 labeling index was 80%, suggesting high tumor proliferation and a dismal prognosis. CT scan 21 days postoperatively showed multiple liver metastases and lymph node swelling around the superior mesenteric artery. She died of peritonitis and pleuritis carcinomatosa 39 days after surgery. Undifferentiated carcinoma of the common bile duct is extremely rare, and its biological features remain to be clarified beyond the facts of high malignancy and a dismal prognosis.

**Key words** : undifferentiated carcinoma, spindle and giant cell type, common bile duct

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 166—171, 2010]

**Reprint requests** : Hiroshi Uchinami Department of Gastroenterological Surgery, Akita University School of Medicine  
1-1-1 Hondo, Akita, 010-8543 JAPAN

**Accepted** : June 18, 2009